



## 疾患概念と病型

SMAは、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。体幹、四肢の近位部優位の筋の脱力、筋萎縮を示す。SMAの分類<sup>1)</sup>としては、発症年齢、臨床経過に基づき、I型、II型、III型、IV型に分類される。III型に関しては、Zerresら<sup>3)</sup>が3歳未満の発症をIII a型、3歳以上の発症をIII b型としている。一方、IV型は、成人期に発症し、進行が緩徐、呼吸障害や嚥下障害はまれである<sup>4)</sup>。I型、II型、III型の大部分およびIV型の一部でSMN遺伝子変異を認める。各型について以下に述べる。

### I型：重症型、急性乳児型、ウェルドニツヒ・ホフマン(Werdnig-Hoffmann)病

筋力低下が重症で全身性である。妊娠中の胎動が弱い例も存在する。発症は生後6カ月まで。発症後、運動発達は停止し、体幹を動かすこともできず、筋緊張低下のために体が柔らかいフロッピーインファントの状態を呈する。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため吸気時に腹部が膨らみ胸部が陥凹する奇異呼吸を示す。支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がみられる。深部腱反射は消失、上肢の末梢神経の障害によって、手の尺側偏位と手首が柔らかく屈曲する形のwrist dropが認められる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6～9カ月であり、24カ月までにはほぼ全例が死亡する。

### II型：中間型、慢性乳児型、デュボビッツ(Dubowitz)病

発症は1歳6カ月まで。支えなしの起立、歩行ができないが、座位保持が可能である。舌の線維束性収縮、手指の振戦がみられる。腱反射は減弱または消失。次第に側弯が著明になる。II型のうち、より重症な症例は呼吸器感染に伴って、呼吸不全を示すことがある。

### III型：軽症型、慢性型、クーゲルベルグ・ウェランダー(Kugelberg-Welander)病

発症は1歳6カ月以降。自立歩行を獲得するが

次第に転びやすい、歩けない、立たないという症状が出てくる。後に、上肢の挙上も困難になる。

### IV型：成人発症型

発症を20歳以上<sup>5)</sup>、30歳以上<sup>4)</sup>、35歳以上<sup>6)</sup>とする報告がある。小児期や思春期に筋力低下を示すIII型の小児は側弯を示すが、成人発症のSMA患者では側弯は生じない。それぞれの型のなかでも臨床の重症度は多様であり分布は連続性である。



## 脊髄性筋萎縮症の遺伝子、遺伝子診断

SMAの原因遺伝子はSMN1遺伝子<sup>7)</sup>であり、第5染色体長腕5q13に存在し、同領域に向反性に重複した配列のSMN2遺伝子も存在する(図3)。SMN1遺伝子は両親から欠失を受け継いだ欠失により発症する場合が多い。SMN1遺伝子の下流にはNAIP(neuronal apoptosis inhibitory protein)遺伝子<sup>8)</sup>が存在する。NAIP遺伝子配列の一部はウイルスによって生じる昆虫の細胞のアポトーシスを抑制する蛋白質と同一性を示しているため、SMAの病因が神経細胞のアポトーシスと関連する可能性が考えられている。

SMAの遺伝子が明らかになったことによって遺伝子診断が可能になり、臨床症状や経過からSMAの可能性がある場合に、筋電図や筋生検等の侵襲的な検査より優先して実施し、確定診断をすることが可能になった<sup>9,10)</sup>。筆者らはSMA 302家系のうち233家系(77%)、I型101家系中99家系(98%)、II型99家系中94家系(95%)、III a型44家系中23家系(52%)、III b型31家系中13家系(42%)、IV型27家系中4家系(15%)にSMN1遺伝子のエクソン7,8の両者またはエクソン7のみの欠失を認めた(図4)。NAIP遺伝子のエクソン5,6の欠失は筆者らの結果では、302家系中59家系(20%)、I型50/101家系(50%)、II型7/99家系(7%)、III a型1/44家系(2%)、III b型1/31家系(3%)、IV型0/27家系であり、これらの例はSMN遺伝子も欠失していた。

一方、SMN1遺伝子のエクソン7のみが欠失し



ンを変えることにより SMN2 由来の全長 mRNA を増やす方法, SMN の転写のレベルを全体的に上げる方法, SMN 蛋白を安定化させる方法, 変性した運動ニューロンを幹細胞によって修復する方法等が, 研究されている。

SMA は現在の社会的環境では日常生活の多くの活動を他人に頼らなければならない疾患である一方, 患児はしばしば高度な能力を有し, 正常の心臓機能を示している。適切な道具や訓練により, 彼らは高いレベルの教育を受け, 収入を得る職業につき, 社会的に満足のいく生活を送ることが可能である。彼らの能力を発揮できる環境を整備していくことが必要である。

### (1) 呼吸

SMA の I 型, II 型の患児の最大の問題は呼吸器感染や誤嚥に伴う呼吸不全である。I 型は気管内挿管と人工呼吸管理を行わなければ死亡する疾患である。呼吸不全状態において積極的に医療行為を受けるか否かに関しては両親と主治医が悩む深刻な問題である。子どもに気管切開を行い人工呼吸器をつけるということは, 両親に苦痛を与えるものでもある。人工呼吸器は近年の進歩により, コンパクトで便利になり人工呼吸管理を受けつつ病院で生活をしたり, 在宅にて QOL の向上を目指している I 型の患児も増加している。座位保持が可能な II 型の患児は, 呼吸不全状態のために気管内挿管と人工呼吸管理が必要になっても, 永続的な使用とはなりにくい。また, 肺の低換気を示す II 型の患児が, 鼻マスクを用いた BI-PAP の使用によって, 換気の改善による呼吸不全の治療と予防ができるようになりつつある。インフルエンザの予防接種等, 呼吸器感染の予防も積極的にすべきである。

### (2) 理学療法

I 型で人工呼吸管理を受けている患児や II 型で車いすの生活をしている患児は, 関節の拘縮に対して予防が必要である。II 型では座位の保持が可能であるが, 次第に側弯や関節拘縮が著明になるために, III 型では起立や歩行が困難になった場合も, リハビリテーションによる拘縮の予防が必要である。わが国でも, 主に II 型では側弯に対

して, 手術的治療として脊柱癒合術が行われ始めている。呼吸器感染時には, カフマシンの使用や, 肺の理学的療法によって排痰ドレナージを行う。

### (3) 移動

I 型, II 型では一人で起立や歩行が不可能であり, 車いすが必要である。しかも, 上半身の力がないので必然的に手動ではなく電動の車いすを必要とする。欧米では 2~3 歳で電動車いすを安全に動かすことを教えており, これによって家や外で家族や友達と一緒に活動できるようになる。



## 患者サポート組織

SMA の人々を取り巻く環境を快いものにして, 共に支え合う場をもつことを目的として, 1999 年 10 月に「SMA 家族の会」(<http://www5a.biglobe.ne.jp/~sma-HP/>) が結成され, 全国レベルの活動をしている。



## おわりに

脊髄前角細胞の変性による筋萎縮と筋力低下を特徴とする常染色体劣性遺伝病である SMA の臨床, 原因遺伝子, 遺伝子診断に関する臨床的意義に関する最近の知見を述べた。小児期発症例の I 型, II 型では SMN 遺伝子のホモ接合性欠失は SMA 患者の 90% 以上で認めている。3 歳未満発症の III a 型より 3 歳以上の発症の III b 型のほうが SMN 遺伝子欠失の割合は低く, 成人発症例である IV 型では, さらに SMN 遺伝子欠失例は少なかった。成人発症の SMA IV 型の成因は遺伝子学的にも heterogenous であると推定される。NAIP 遺伝子欠失は, IV 型では認められなかった。小児期発症の SMA において SMN 遺伝子の役割を明らかにすることは本症の治療法の開発においても重要である。また, 成人発症の SMA の原因は解明されていない。脊髄の細胞レベルにおける SMN 遺伝子の発現, その機能の解明とともに, 成人発症の SMA の臨床的分析と成因の究明が求められる。また, 成人発症の SMA の原因は解明されていない。脊髄の細胞レベルにおける SMN

遺伝子の発現, その機能の解明, 成人発症の SMA の臨床の分析と成因の究明とともに, 治療法の開発およびよりよい医療管理が求められる。

#### 文献

- 1) Munsat TL : Workshop report. International SMA Collaboration. *Neuromusc Disord* 1 : 81, 1991.
- 2) 斎藤加代子 : 脊髄性筋萎縮症の臨床の分析と遺伝子解析 . 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)神経変性疾患に関する調査研究班 平成 21 年度研究報告書(印刷中), 2010.
- 3) Zerres K, Rudnik-Schoneborn S : Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 52 : 518-523, 1995.
- 4) Zerres K et al : Genetic basis of adult-onset spinal muscular atrophy. *Lancet* 346 : 1162, 1995.
- 5) Brahe C et al : Genetic homogeneity between childhood-onset and adult-onset autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Lancet* 346 : 741-742, 1995.
- 6) Peam JH et al : A clinical and genetic study of spinal muscular atrophy of adult onset. *Brain* 101 : 591-606, 1978.
- 7) Lefebvre S et al : Identification and characterization of a spinal muscular atrophy - determining gene. *Cell* 80 : 155-165, 1995.
- 8) Roy N et al : The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted individuals with spinal muscular atrophy. *Cell* 80 : 167-178, 1995.
- 9) 斎藤加代子・他 : 脊髄性筋萎縮症の臨床と分子遺伝学 . 東女医大誌 70 : 2-9, 2000.
- 10) Ito M et al : Phenotype-Genotype correlation in Japanese spinal muscular atrophy patients : Analysis of DNA and mRNA of the SMN gene. *J Tokyo Wom Med Univ* 74 : 167-178, 2004.
- 11) Wirth B et al : Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet* 119 : 422-428, 2006.
- 12) Rudnik-Schöneborn S et al : Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy : Further delineation on the basis of SMN gene deletion findings. *Neuropediatrics* 27 : 8-15, 1996.

【遺伝性疾患の臨床】

# 日常診療に必要な臨床遺伝学と遺伝カウンセリング

齋藤加代子

キーワード●遺伝形式, 遺伝カウンセリング, 臨床遺伝専門医, 遺伝子検査

## ■はじめに

分子遺伝学の進歩は、医療において疾患の原因遺伝子の同定、発症メカニズムの解明、治療法の開発などの進歩をもたらし、遺伝子変異により重症度の判定を下し、適切な治療の方針を立てることに貢献できるようになった。遺伝子検査が保険収載され、遺伝性疾患における診断のための遺伝子検査は、一般診療の診断プロセスに含まれはじめた。その際、まず必要となる遺伝医学的な説明は疾患の遺伝形式についてであり、一般診療に携わる者も、遺伝子検査・染色体検査を実施する場合には臨床遺伝の知識が要求される。

また、遺伝に関する説明や遺伝カウンセリングは、診断が確定したうえで、さらに継続して実施されることが必要である。Duchenne型筋ジストロフィーなどのX連鎖劣性遺伝性疾患、筋強直性ジストロフィーやハンチントン病などの常染色体優性遺伝性疾患では、患者の確定診断が家系全体の診断をも意味すること、次の世代にも発症者が出現する可能性があることから、家族や血縁者についても遺伝カウンセリングが求められることが少なくない。

## Ⅰ 検査の説明時に、まず配慮をすること

検査を受ける患者本人に、意思決定能力が十

分でない場合には、その意思を代弁できる代諾者に対して、疾患に関する医学的情報、遺伝形式、遺伝子検査の目的、検査の有用性と限界などについて分かりやすく十分な説明を行い、理解を得たうえで、その自由意思を尊重することが最も重要である。さらに、遺伝子検査・染色体検査の結果は本人のみならず、家族・血縁者にも関係することから、家族・血縁者への配慮をする。必要に応じて臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどの遺伝医学の専門家への紹介を行い、遺伝カウンセリングの機会を提供する用意があることを説明する。

## Ⅱ 遺伝カウンセリングとは

「遺伝カウンセリング」について、UNESCOの「ヒト遺伝情報に関する国際宣言(2003)」第11条では、「健康に関わる重要な意味を持つ可能性がある遺伝学的検査(遺伝子検査・染色体検査)を行おうとする場合、当事者が遺伝カウンセリングを適切な方法で受けられるようにすべきである。遺伝カウンセリングは非指示的であり、文化的に適合したものであり、かつ当事者の最大の利益と一致したものであるべきである」としている<sup>1)</sup>。

遺伝医学関連学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」<sup>2)</sup>でも、遺伝子検査における遺伝カウンセリングの重要性を述べている。遺

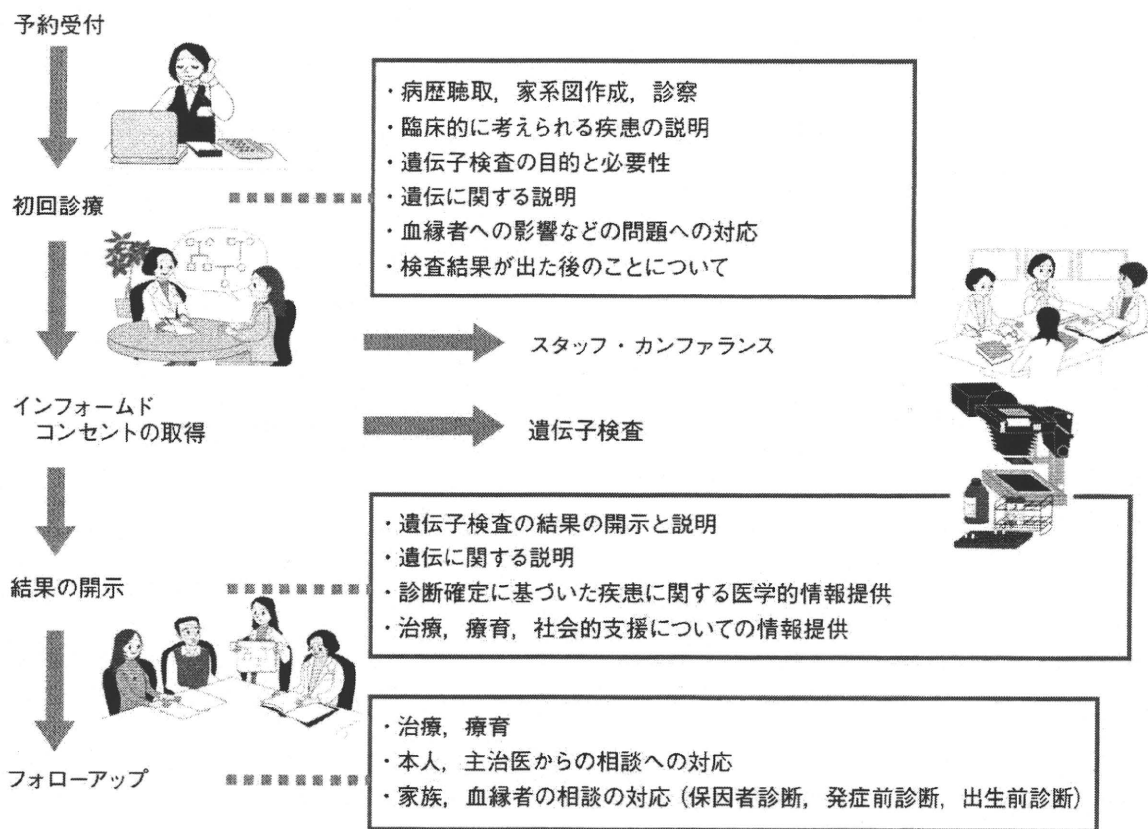


図1 チーム医療としての遺伝カウンセリング

(東京女子医科大学附属遺伝子医療センターホームページ <http://www.twmu.ac.jp/IMG/> より引用, 改変)

伝カウンセリングでは、①当事者がよく理解したうえで、その遺伝的問題に対処できるように医学情報を提供し、②罪の意識を取り除き、③個人やカップルが親となることへの目標に到達できるように援助する。遺伝性疾患の遺伝カウンセリングに当たる者は、疾患に対する正しい知識と情報を入手し、患者とその家族の遺伝に関する疑問に正確に答えることが必要である。

遺伝カウンセリングは、臨床遺伝学の専門的知識・経験をもち、遺伝カウンセリングに習熟した臨床遺伝専門医（日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会の共同認定の専門医）などにより、被検者の心理状態を常に把握しながら行われ、本人および家族の心理・社会的支援を行うために、主治医と共に、認定遺伝カウンセラー、遺伝専門の看護師、臨床心理専門職、ソーシャルワーカーなどと協力して、チーム医療として実施されている（図1）。クライアント

と遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、コミュニケーションが行われ、この過程で心理的・精神的援助がなされる。

### III Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の例

本章では DMD の例を挙げて、検査の実施と遺伝カウンセリングについて述べる。

図2の3歳の男児(IV-2)のかかりつけ医からの紹介を受けて、遺伝カウンセリングが始まった。患児の父親(III-1)は32歳、母(III-2)は29歳。母の弟(III-3)は6歳時に筋生検によりDMDと診断され、10歳から車椅子の生活となり、心不全にて22歳で死亡した。患児の母の叔父(II-5)も18歳で死亡した。

#### 1. 臨床診断

筋ジストロフィーでも型が異なると遺伝形式は異なる。遺伝性疾患の遺伝カウンセリングに

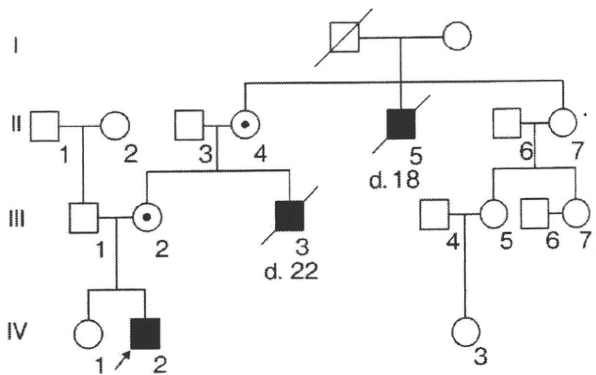


図2 Duchenne型筋ジストロフィーの例一家系図

において、正確な診断は必須事項である。臨床診断が異なると当然ながら遺伝子検査によって変異が見出されず、また遺伝形式も異なるため、遺伝カウンセリングは誤った方向へ行ってしまふ。

DMDでは、家系図の分析、病歴、臨床所見(筋力低下、筋萎縮、筋肥大、徒手筋力テスト、深部腱反射など)、血清CK(creatine kinase)値によって、臨床的に診断が可能である。家系内の罹患者が死亡している場合や移動が困難である場合には、全身が分かる写真も有用である。家系内の罹患者における遺伝子検査がすでに行われ、確定診断の情報が得られる場合も増えてきており、発端者やその両親へのインフォームドコンセントの下に、遺伝子解析結果などの医学情報の提供を担当医に依頼することもある。

図2の例では、かかりつけ医からの診療情報と診察所見から、患児(IV-2)はDMDと臨床診断した。本例のように家系図から患児の母親が保因者と確定される場合もあり、患児の診断が、その母親の保因者診断となる場合も少なくない。このことが、遺伝子検査における検査前の十分な遺伝カウンセリングの必要性の理由でもある。

## 2. 遺伝形式の診断一家系図の作成

家系図の作成は遺伝性疾患の診療の基本である<sup>3)</sup>。できるだけ詳しく、3世代くらいは遡って情報を得ることが望ましい。家系図を分析する

ことにより遺伝形式が分かり、疾患の診断がなされたり、否定されたりする。

たとえば、各世代の男女に同様の疾患の患者が認められるとき、常染色体性劣性遺伝は否定される。また、母親を介して疾患が遺伝していることが考えられるとき、X連鎖性疾患やミトコンドリア病を考える。父と息子が同様の疾患であるとき、X連鎖性の疾患は否定される。図2からはII-4、III-2が保因者であることは確定的であるが、III-5は保因者であるか否か家系図からは判定できない。

## 3. インフォームドコンセント

文書により、疾患に関する医学的・医療的情報、遺伝形式、遺伝子検査の目的、検査の有用性と限界などについて十分な情報を提供し、遺伝子診断の説明を行う。被検者または代諾者(小児では主に両親)がDMDについて十分に理解していない可能性もあるため、DMDに関する説明や医療の進歩の現状についての情報提供は重要である。

また、DMDの遺伝子検査では、ジストロフィン遺伝子のエクソンレベルの欠失や重複を示す家系においては、健康保険の適用となる遺伝子診断の精度は高く、迅速な診断ができるが、点変異を含む微小変異の症例も約3割に認められ、採血による遺伝子検査には限界もある。その場合には筋生検を行い、骨格筋由来のmRNAからcDNAを合成し、塩基配列の決定を行う。これらの話し合いの後に、被検者または代諾者の自己決定の下で同意書に署名を得る。

## 4. スタッフ・カンファランス

以上のような臨床情報を基に、図1のように、スタッフが話し合い、情報を共有し、今後の方針を考察する。

## 5. 遺伝子検査

図2のケースでは、multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法を実施し、コントロールと比較をする。患児はエクソン41、42、43の欠失を示し(図3)、DMDの確定

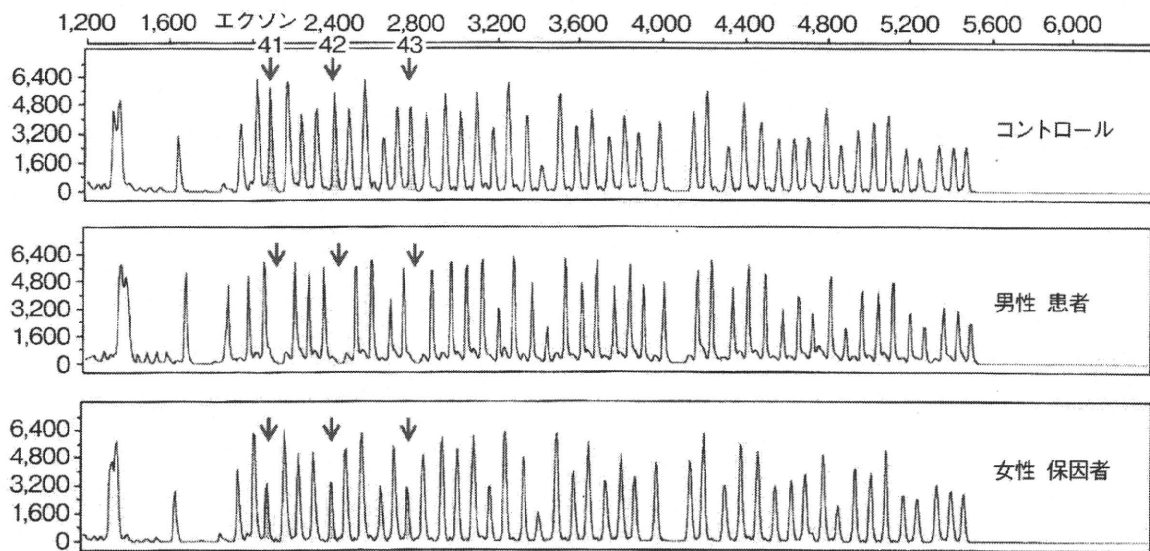


図3 Duchenne 型筋ジストロフィーの例—MLPA 法

診断となった。

#### 6. 遺伝子検査後のフォローアップ

以上のように、遺伝カウンセリングにおいて、患者とその家族のニーズにある程度応えることができても、遺伝性疾患は治療不可能なものが多い。最新の遺伝子研究や治療研究の進歩に関する情報を提供するとともに、その家系における遺伝医学的な問題に応えることも必要である。

本家系では、母の従妹である III-5 が保因者診断を希望した。図3のMLPA法により保因者診断も可能である。保因者である場合は図3の下段のようにエクソン41、42、43が非保因者の1/2量となる。保因者であると診断されたケースにおいては、その女性の妊娠において、遺伝カウンセリングを通して、できる限りの援助を行うことを話し<sup>4)</sup>、疾患をもって生まれた場合の子どものケア、サポート体制についても説明する。患者会などの情報も役立つ。また、出生前診断に関するガイドラインについて解説し、絨毛穿刺、羊水穿刺による遺伝子検査、受精卵診断としての着床前遺伝子検査について解説し、その女性の自己決定をサポートしていく

ことが重要である。

#### ■ おわりに

遺伝子検査においては、疾患に関する医学的情報、遺伝形式、検査の目的、検査の有用性と限界などについて十分な説明を行い、理解を得たうえで、その意思を尊重することが重要である。さらに、遺伝子検査の結果は本人のみならず、家族・血縁者にも関係する。必要に応じて臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどの遺伝医学の専門家への紹介を行い、遺伝カウンセリングの機会を提供することが望まれる。

#### ..... 文 献 .....

- 1) UNESCO：ヒト遺伝情報に関する国際宣言（2003）。  
<http://www.unesco.org/ibc/>
- 2) 遺伝医学関連学会：遺伝学的検査に関するガイドライン（平成15年8月）。  
<http://www.congre.co.jp/gene/11guideline.pdf>
- 3) Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, *et al* : Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. *Am J Hum Genet* 1995 ; 56 : 745-752.
- 4) 會田信子, 齋藤加代子原案監修：遺伝カウンセリングの実際—Duchenne 型筋ジストロフィーの保因者を例として（DVD）, 医学映像教育センター, 東京, 2009.

## 検査時期による遺伝学的検査と問題点

## 保因者診断と遺伝カウンセリング

Carrier diagnosis and genetic counseling

齋藤加代子

**Key words** : 家系図, 保因者, 遺伝子検査, 遺伝カウンセリング, 臨床遺伝専門医

## はじめに

近年の遺伝医学分野における目覚ましい進歩により、ヒトゲノムの解析が進み、疾患の遺伝子が同定され、疾患の発症機序が明らかになるとともに、多くの遺伝性疾患の遺伝子診断が可能になった。また、遺伝子変異の状態により臨床的な重症度の判定を下し、適切な治療や療育の方針を立てることに貢献ができるようにもなりつつある。遺伝子診断は、疾患の確定診断、発症前診断、保因者診断、出生前診断などに利用される。疾患の確定診断を行い、明確な診断がつくことによって、治療につながる疾患も出てきた。例えば、小児大脳型副腎白質ジストロフィーにおいて発症前や発症後早期の造血幹細胞移植による症状の改善や進行の停止が期待でき、早期に診断を確定することが有効である。一方、いまだ治療法がない疾患の確定診断、発症前診断、保因者診断、出生前診断において、様々な倫理的社会的問題が生じうる。したがって、遺伝子診断は一般の臨床検査と同格には扱えず、遺伝カウンセリングの中の一つの行為として位置付けられる。

保因者であるか否かは、疾患によっては家系図、診察、生化学検査、病理組織学的検査でわかることもあるが、遺伝子検査による保因者診

断によって正確な判定ができるようになってきた。重篤な疾患を有する児を出産した両親、X連鎖性の難治性疾患の患児の血縁の女性は自分がその疾患の遺伝子変異を有するか、自分の子はその疾患に罹患するか悩む。このようなクライアントに対して、正確な情報提供、保因者診断を受けるか否かの意思決定におけるサポート、遺伝子検査の実施、検査結果の開示とその後のケアを含むフォローアップのシステムが保因者診断における遺伝カウンセリングである。

## 1. 保因者診断

## a. 家系図からの保因者診断

家系図の聴取は遺伝子医療において非常に重要である<sup>1)</sup>。図1の副腎白質ジストロフィーの例のように、男性患者の母親で、その男性同胞(兄弟)に罹患者がいる場合など、家族歴から確実に保因者として考えられない場合を絶対的保因者(obligate carrier)という。時に、X連鎖劣性遺伝病の保因者で、症状を呈することがあり、manifesting carrierという。Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)では患者の母親や姉妹が筋症状を呈することがある。

## b. 遺伝子検査による保因者診断

遺伝子医療の現場において、遺伝子検査の目的の多くは患者本人の確定診断である。患者本

Kayoko Saito: Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

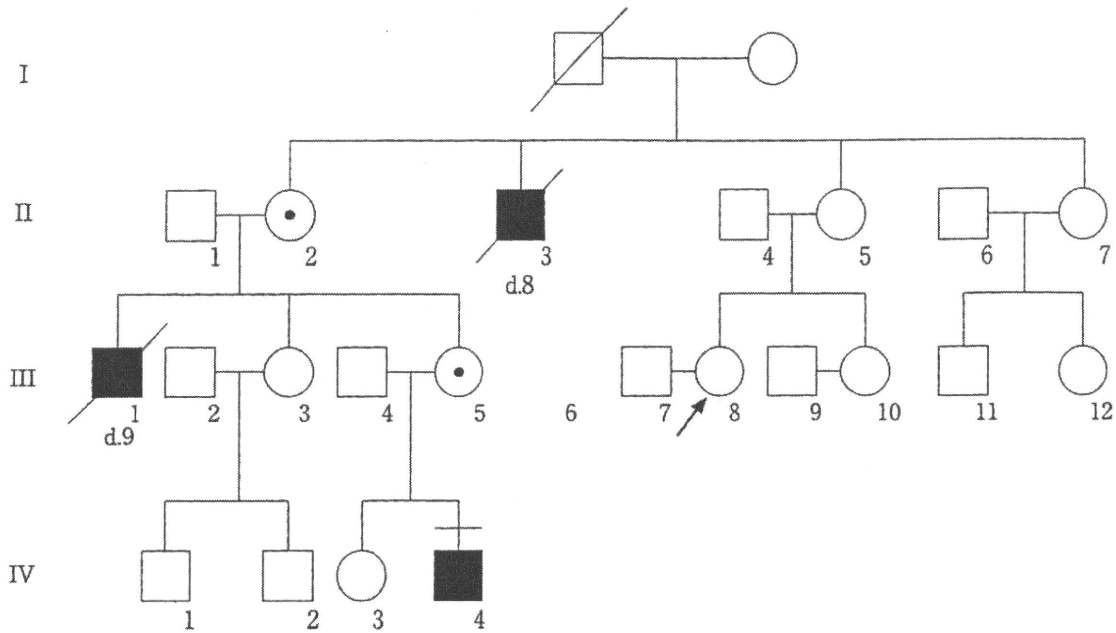


図1 副腎白質ジストロフィーの家系図

III-8: クライエント 25 歳. 従姉から遺伝学的検査を勧められて来院.

II-3: 小学校低学年で発症し, 8 歳で死亡.

III-1: 6 歳時 ALD を発症. 9 歳にて死亡.

IV-4: 現在 9 歳. 8 歳で発症し, 骨髄移植を受けている. 遺伝子変異同定.

人の遺伝子変異が同定されると, 遺伝子情報をもとに, その家系の血縁者が患者と同じ遺伝子変異を有しているか, すなわち保因者診断, 発症前診断, 更には出生前診断の対象となりうる. これらは患者本人の確定診断のための遺伝子検査に比して, 被検者は診断の時点では症状のない未発症者または発症しているか不明な胎児を対象としたものである. いずれも被検者自身, あるいは被検者の子孫における将来の発症を予測する, または回避することを目的として行われる. 疾患についての医学的な情報, 遺伝に関する情報などの説明を含めて, 十分な遺伝カウンセリングと心理的社会的支援が行えるなど, より専門性の高い体制のもとで対応すべき問題である. 遺伝カウンセリングを含む遺伝子医療を実施している本学遺伝子医療センターにおいて, 遺伝子検査の申し込みを受けた内訳を図2に示す. 保因者診断はDMDが最も多かったが, 常染色体劣性遺伝性疾患である福山型筋ジストロフィーや脊髄性筋萎縮症でも申し込みがあった. DMDにおける保因者診断は先に述べた家系図による診断のほかに, ①血清 creatine ki-

nase(CK)値の高値, ②生検筋における抗ジストロフィン抗体を用いた免疫組織化学染色(図3)におけるモザイク状の陰性筋細胞の存在, ③遺伝子検査がある. ここでは遺伝子検査の実例を示す(図4).

#### 1) 定量的PCR法 (gene dose 測定法)

PCR法により増幅した産物を gene scan によって定量する方法である. 内部コントロールと面積の比較によって検討をする. 保因者である場合は発端者における欠失 exon の gene dose は, 非保因者の1/2量となる. 図4-aに示す症例では, II-3が示していたジストロフィン遺伝子 exon 53, 54の欠失を, II-4の女性は示していないことから, 保因者ではないと結論できる.

#### 2) Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法<sup>2)</sup>

DMDの79個のexonを同時に増幅し遺伝子欠失, 重複を面積で比較評価できる方法である. 図4-bに示すように罹患男性は exon 41, 42, 43の遺伝子欠失を示し, その家系の女性において検査したところ, コントロールの1/2の遺伝子量を示したため, 保因者であると判定した.

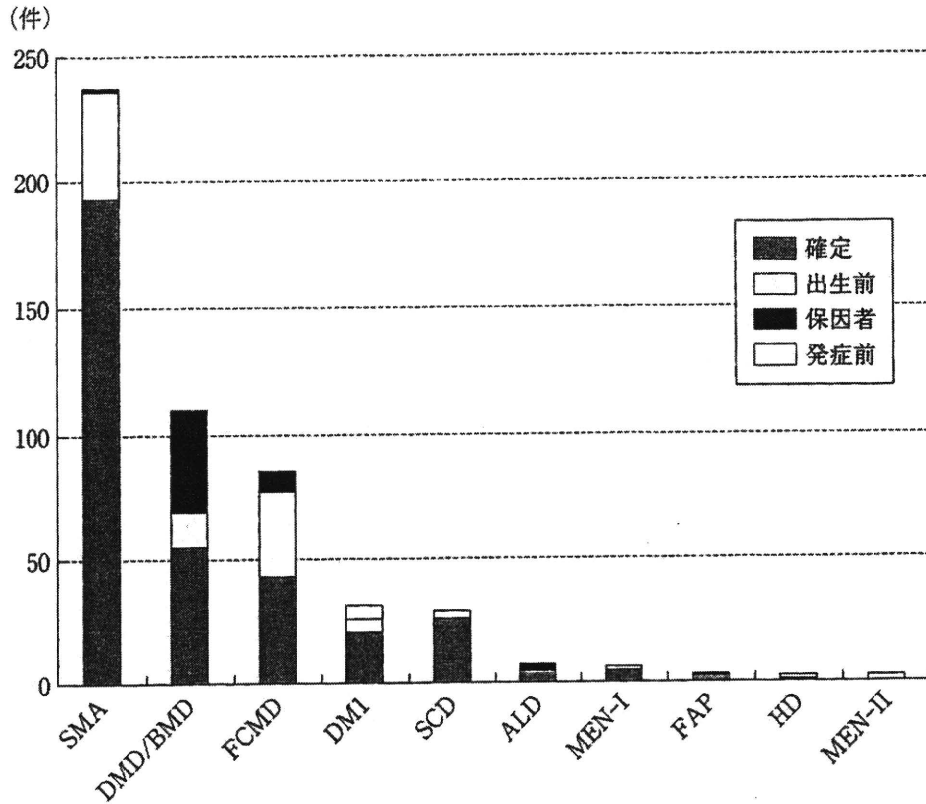
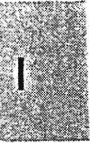


図2 東京女子医科大学遺伝子医療センターにおける遺伝子検査の申し込みの内訳(2004.5.1-2008.4.30まで)(n=516件)

SMA: 脊髄性筋萎縮症, DMD: Duchenne型筋ジストロフィー, BMD: Becker型筋ジストロフィー, FCMD: 福山型筋ジストロフィー, DM1: 筋強直性ジストロフィー, SCD: 脊髄小脳変性症, ALD: 副腎白質ジストロフィー, MEN-I: 多発性内分泌腺腫瘍症1型, FAP: 家族性ポリポーシス, HD: Huntington病, MEN-II: 多発性内分泌腺腫瘍症2型.

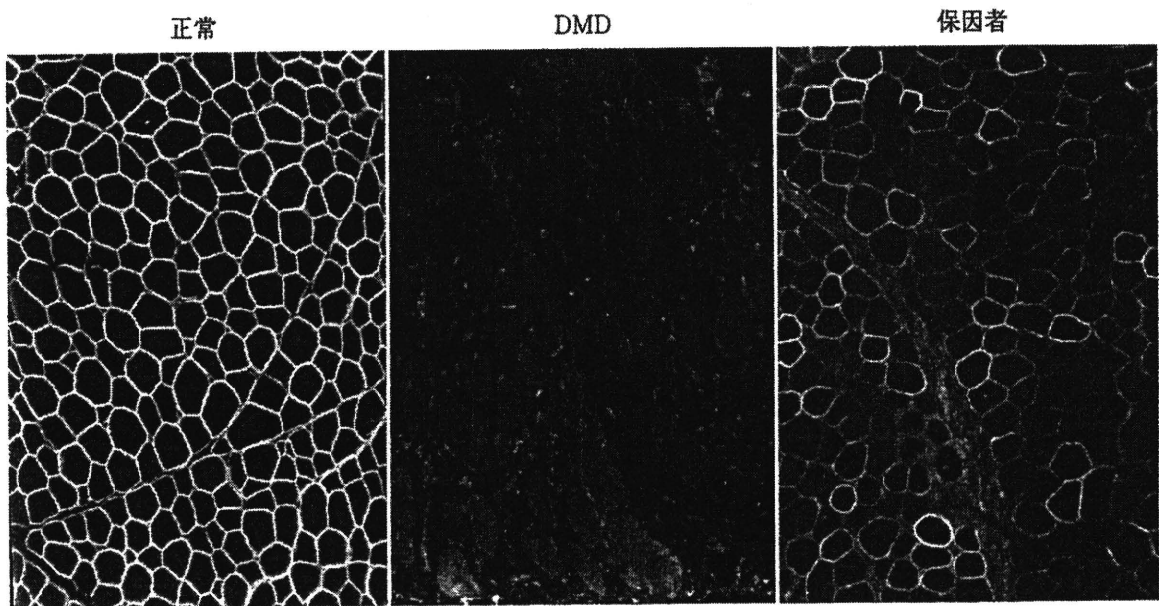


図3 生検筋組織における抗ジストロフィン抗体を用いた免疫組織化学染色

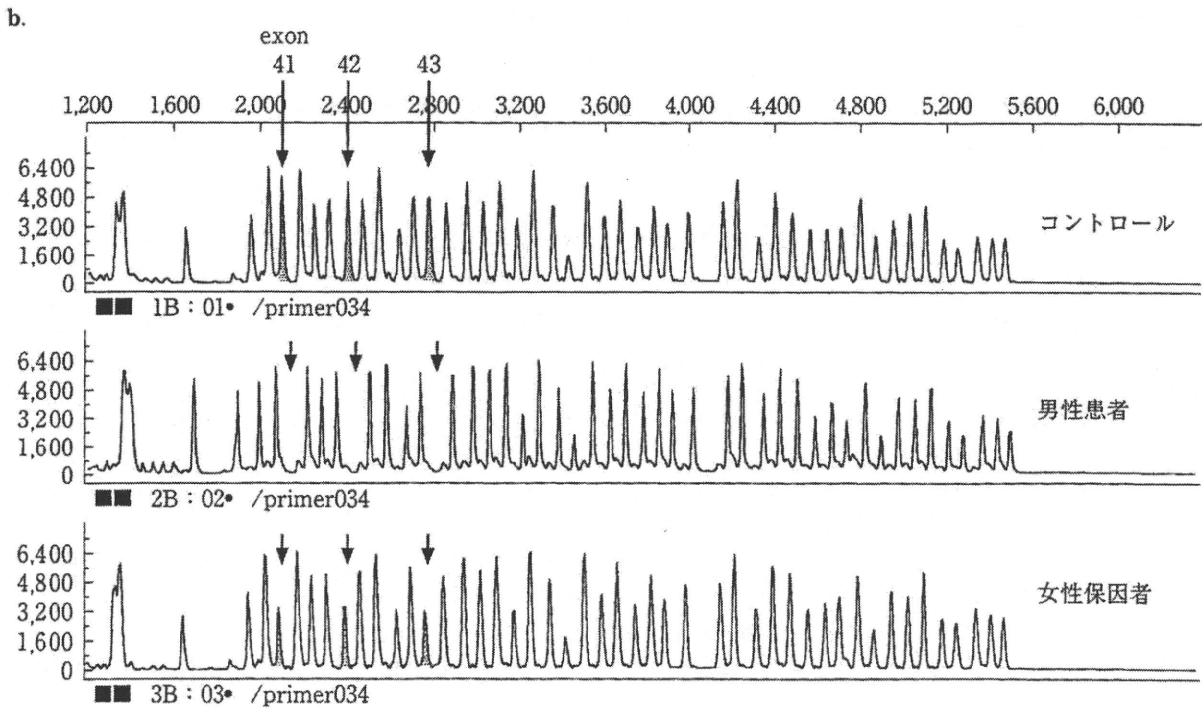
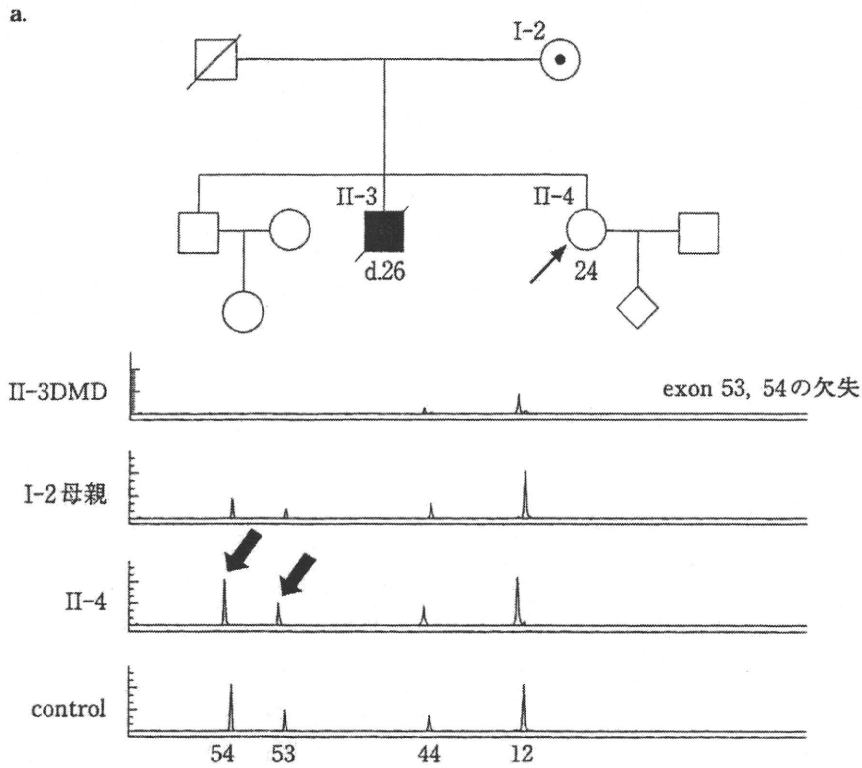
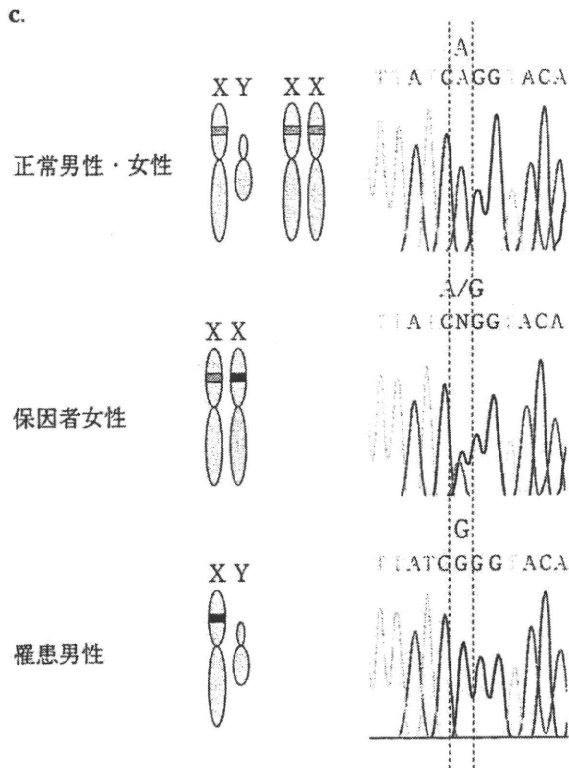


図4 DMDにおける遺伝子検査による保因者診断

- a: 定量的PCR法 (gene dose 測定法)
- b: multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)
- c: 塩基配列決定法



また、脊髄性筋萎縮症の患児の血縁者の保因者診断においても MLPA 法は有効である。

### 3) 塩基配列決定法

血液または筋組織から mRNA を調製後、cDNA として、ジストロフィン遺伝子の全領域をカバーするプライマーを設計して、RT-PCR 法によって増幅し、塩基配列決定(シーケンス)する。図 4-c では、正常では A(アデニン)であるところが、罹患男性では G(グアニン)となっていた。その家系の女性において、A と G の両者が認められ、保因者であると判定した。

## 2. 保因者診断における遺伝カウンセリング

保因者診断は、遺伝性疾患において家系内に常染色体劣性遺伝病や X 連鎖劣性遺伝病の患者がいる場合、当事者が保因者であるかどうかを明らかにして、将来、子孫が同じ遺伝病に罹患する可能性を予測する目的でなされる。すなわち、DMD の manifesting carrier のように症状を有する場合は、本人の確定診断による健康管理の目的を有するが、多くの保因者診断は、被検者に対して本人の健康管理の情報というより、子孫の遺伝性疾患の罹患の予測の情報を得るた

めに行われるものである。保因者診断によって被検者が保因者であると確定した場合、被検者が妊娠したときに自身の子がその疾患に罹患しているか否か出生前診断を希望しうる。したがって、対象となる疾患が出生前診断の適応となるのか、十分な考慮が必要となる。このことを十分に説明し、理解を得ることを保因者診断の遺伝カウンセリングにおいて心がける必要がある。将来の自由意思の保護という観点から、小児に対する保因者診断は基本的に行われるべきではない。

「遺伝カウンセリング」について、UNESCO の「ヒト遺伝情報に関する世界宣言(2003)」<sup>9)</sup>第 11 条では「健康に関わる重要な意味を持つ可能性がある遺伝学的検査を行おうとする場合、当事者が遺伝カウンセリングを適切な方法で受けられるようにすべきである。遺伝カウンセリングは非指示的であり、文化的に適合したものであり、かつ当事者の最大の利益と一致したものであるべきである。」と述べている。

遺伝カウンセリングでは、①当事者が情報に基づいて決定できるように、個人やカップルに対し、選択肢や医学知識について理解を深めるために援助し、②当事者がよく理解したうえで、その遺伝的問題に対処していくように援助する。また、③罪の意識を取り除き、④個人やカップルが親となることへの目標に到達できるように援助する。遺伝性疾患の遺伝カウンセリングに当たる者としては、疾患に対する正しい知識と情報を入手し、患者とその家族の遺伝に関する疑問に正確に答えることが必要である。

遺伝医学関連学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン(2003.5)」<sup>9)</sup>でも「遺伝学的検査は臨床的および遺伝医学的に有用と考えられる場合に考慮され、総合的な臨床遺伝医療の中で行われるべきである。遺伝学的検査を行う医療機関においては、遺伝カウンセリングを含めた総合的な臨床遺伝医療を行う体制が用意されていなければならない」としている。すなわち、遺伝学的検査は、十分な遺伝カウンセリングを行った後に実施することが必要である。遺伝カウンセリングは、臨床遺伝学の専門的知識・経

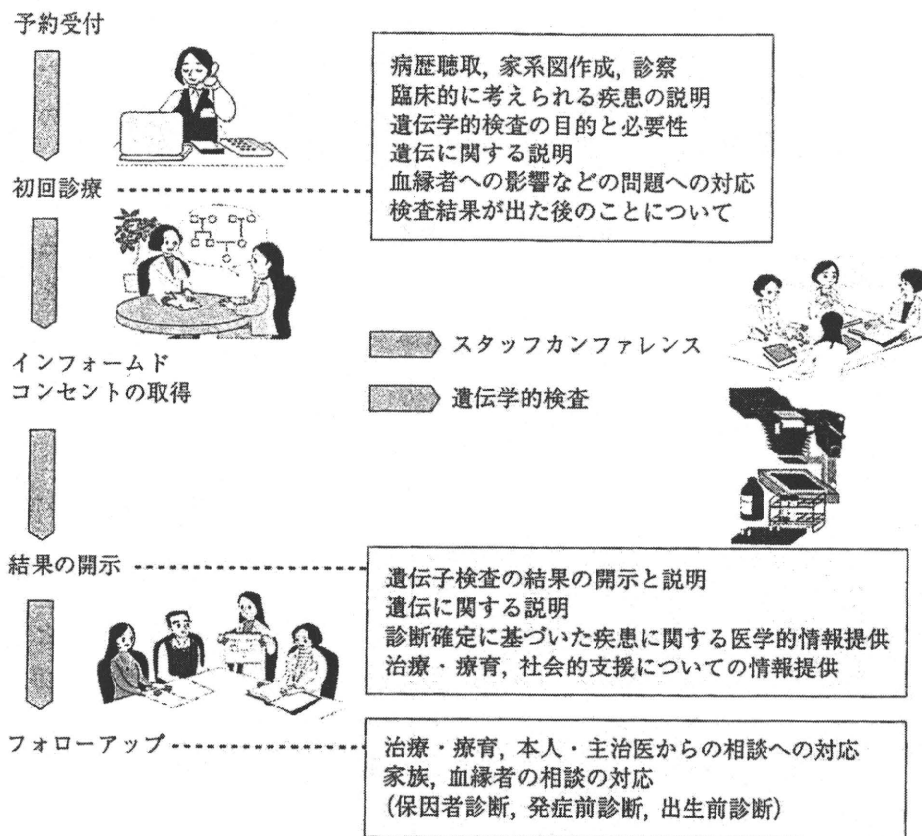


図5 遺伝カウンセリングの流れ

験をもち、遺伝カウンセリングに習熟した臨床遺伝専門医(日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会の共同認定の専門医)などにより被検者の心理状態を常に把握しながら行われるべきである。遺伝カウンセリング担当者は、本人および家族などの心理社会的支援を行うために、臨床心理専門職、遺伝看護師、ソーシャルワーカーなどと協力をして、チーム医療として実施することが望ましい(図5)。遺伝子の中には個人の生命現象のほとんどすべての情報が含まれており、遺伝子情報には厳しい守秘義務

が付随する。また、遺伝性疾患に関する知識の普及は他の疾患に比べて低い。遺伝カウンセリングに当たる者は、疾患の頻度、疾患の自然歴、再発危険性(遺伝的予後)、遺伝子診断のもつ意義などについて正確で新しい知識を有し、その内容を本人と家族に理解できる言葉で説明することが求められる。そして、それぞれの家族のニーズに対応する関連情報を提供し、本人や家族がその内容を理解したうえで意思決定できるように、高い倫理観をもってサポートすることが大切である。

## ■ 文 献

- 1) Bennett RL, et al: Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. *Am J Hum Genet* 56: 745-752, 1995.
- 2) Lalic T, et al: Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA. *Eur J Hum Genet* 13: 1231-1234, 2005.
- 3) UNESCO: ヒト遺伝情報に関する世界宣言(2003). <http://www.unesco.org/ibc/>
- 4) 遺伝医学関連学会: 遺伝学的検査に関するガイドライン(2003). <http://www.congre.co.jp/gene/guideline.html>

# 脊髄性筋萎縮症(SMA)の遺伝子診断法

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター所長 **さいとう かよこ**  
**齋藤 加代子**



脊髄性筋萎縮症(SMA)は、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病で、体幹、四肢の近位部優位の筋の脱力、筋萎縮を示します。発症年齢、臨床経過に基づき、小児期発症のⅠ型、Ⅱ型、Ⅲ型（3歳未満の発症をⅢa型、3歳以上の発症をⅢb型）と、成人発症のⅣ型に分類されます。1993年に、SMAの遺伝子が第5番染色体の5q13に存在することが推定され、1995年にフランスとカナダの2つの研究室から別々にSMAの候補遺伝子に関する論文が発表されました。フランスグループの女性研究者 Lefebvreと Melkiらは、この領域にsurvival motor neuron (SMN)遺伝子を同定しました(図1)。一方、カナダグループのRoyと MacKenzieらは neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP)遺伝子をSMAの候補遺伝子として発表しました。その後の数年間で、多くのSMA患者においてSMN遺伝子とNAIP遺伝子が調べられ責任遺伝子はSMN遺伝子であり、NAIP遺伝子は修飾遺伝子であることが明らかになりました。

蛋白質は細胞の核に存在し、RNAの代謝のプロセスにおいて必要な物質であることが分かっています。

## SMAの遺伝子診断

SMAの遺伝子が明らかになったことによって遺伝子診断が可能になり、臨床症状や経過からSMAの可能性がある場合に、筋電図や筋生検などの侵襲的な検査より優先して実施し、確定診断をすることが可能になりました。SMAの罹患者は、両親から遺伝子変異を受け継いでいることが多いですが、そ

## SMN遺伝子

SMAの原因遺伝子はSMN1遺伝子であり、その上流に向反性に重複した配列のSMN2遺伝子が存在しています(図1)。SMN1遺伝子の下流にNAIP遺伝子が存在しています。修飾遺伝子であるNAIP遺伝子配列の一部はウイルスによって生じる昆虫の細胞のアポトーシスを抑制する蛋白質と同一性を示しているため、SMAの病因が神経細胞のアポトーシスと関連する可能性が考えられています。SMN

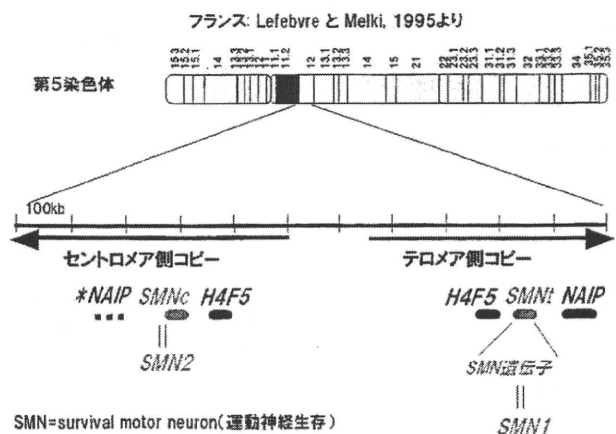


図1 SMAの原因遺伝子 SMN遺伝子  
 上段に第5染色体、下段に染色体5q13.1における遺伝子地図を示す。

の多くは両親からそれぞれSMN1遺伝子の欠失を受け継いでいます。このことをホモ接合性の遺伝子欠失といいます。

我々はSMA322家系のうち253家系(79%)、I型121家系中119家系(98%)、II型99家系中94家系(95%)、IIIa型44家系中23家系(52%)、IIIb型31家系中13家系(42%)、IV型27家系中4家系(15%)にSMN1遺伝子のエクソン7,8の両者またはエクソン7のみの欠失を認めました(図2)。NAIP遺伝子のエクソン5,6の欠失は我々の結果では、302家系中59家系(20%)、I型50/101家系(50%)、II型7/99家系(7%)、IIIa型1/44家系(2%)、IIIb型1/31家系(3%)、IV型0/27家系であり、これらの例はSMN遺伝子も欠失していました。

一方、SMN1遺伝子のエクソン7のみが欠失しているSMAのII型とIII型において、SMN1遺伝子のエクソン7の1塩基がSMN2遺伝子のエクソン7の配列と同様に変換されていたことが明らかになりました。これは、SMN1遺伝子のエクソン7は欠失していたのではなく遺伝子変換されていたことを意味します。つまり、重症なI型、II型ではホモ接合性にSMN1遺伝子のエクソン7とエクソン8の欠失を有していますが、軽症のII型、III型ではSMN1遺伝子のエクソン7がSMN2遺伝子のエクソン7に変換されることによって症状が軽症である例も存在します。

最近、図3のようにMultiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法によって、遺伝子量も明らかにできるようになり、保因者診断も可能となってきています。

### SMAの臨床的多様性と遺伝子的多様性

SMAのI型からIV型の臨床像の幅については、図4のようにSMN蛋白質の発現量、すなわちSMN2遺伝子がどの程度、SMN蛋白質を産生するかで説明できます。臨床像が軽症の場合、SMN遺伝子欠失ではなく遺伝子変換によりSMN1遺伝子がSMN2遺伝子になること、すなわちSMN2遺伝子の遺伝子産物の量が多くなっています。正常ではSMN蛋白量が120%であるとする、SMA I型は20%、II型は30%、III型は40%と考えられ、臨床症状の重症から軽症の幅の説明となります<sup>13)</sup>。

SMAの症状を示しますが、典型的SMAとは異

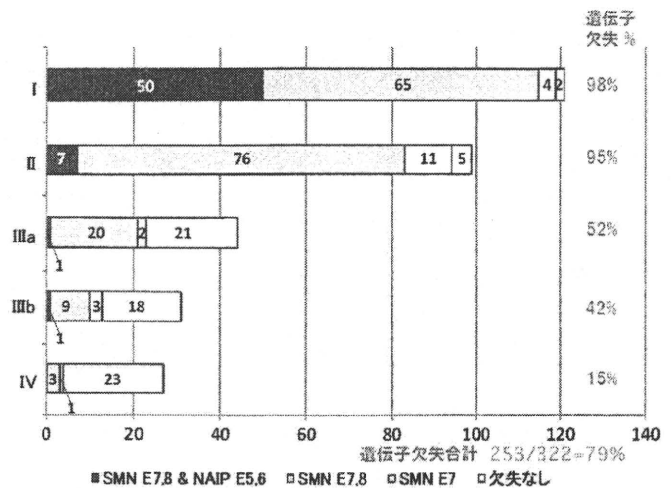


図2 SMAにおけるSMN遺伝子欠失とNAIP遺伝子欠失 (自験例)

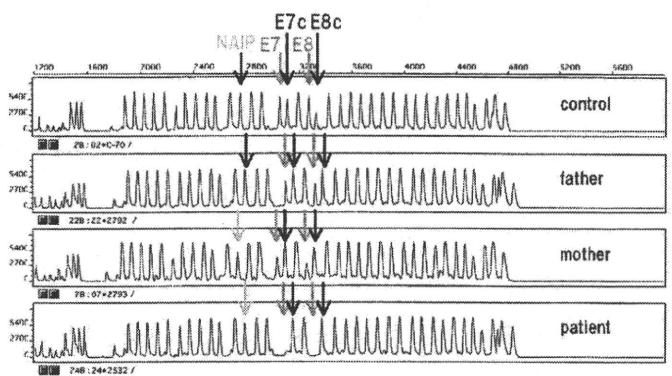


図3 Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法によるSMAの遺伝子診断

なった病因、病態の疾患が存在します。染色体5qのマーカーには連鎖しておらず、またSMN遺伝子の欠失も示さず、SMA プラスバリエーションというカテゴリーに入る例が存在しています<sup>14)</sup>。これらには、SMA+横隔膜麻痺、SMA+オリブ橋小脳低形成、SMA+先天性関節拘縮などがあり、これらの遺伝子は染色体5q13にはありません。また、常染色体性優性遺伝形式のSMAの報告もありますが、この遺伝子も第5染色体にはありません。このうち、SMA+横隔膜麻痺の遺伝子は染色体11q13.2-q13.4に存在する免疫グロブリン・結合蛋白2 (IGHMBP2) が原因遺伝子であること、SMA+先天性関節拘縮は染色体5q35に存在することが報告されています。さらにIV型については、複数の病因が考えられます。上肢の遠位筋優位なDuchenne-Aran型、遠位型

SMA、進行性筋萎縮症 (progressive muscular atrophy) とされる症例が存在しています。最近、ALS 8 型として知られる Finkel type SMA が上位運動ニューロンの症状を示さず、原因遺伝子が Vesicle-associated membrane protein-associated protein B/C であることが明らかになり、IV 型の原因遺伝子のひとつであるかも知れません。

### 遺伝子診断の保険収載

脊髄性筋萎縮症の遺伝子検査は、筋ジストロフィーの遺伝子検査と共に2008年に保険収載されました。遺伝子は両親、兄弟姉妹、子供などの血縁者で共有しています。さらに一生涯、不変です。遺伝子検査を受けるときには、その意味を十分に理解する必要があります。これを遺伝カウンセリングといいます。

### おわりに

SMN 蛋白質は、主に SMN 1 遺伝子から合成され、SMN 2 遺伝子の大半は、エクソン 7 がスプライシングによって飛ばされてしまうために遺伝子産物

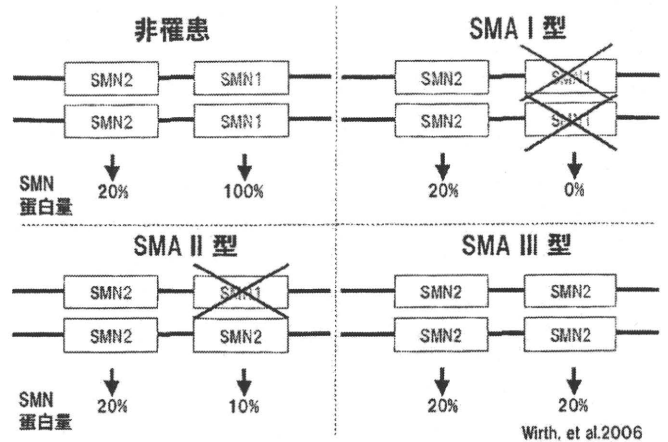


図4 SMAの型による症状の差の説明 (Wirth, et al. 2006より)

としてのSMN蛋白質の合成には少量しか関与していません。その意味で、SMN 2 遺伝子のエクソン 7 がスプライシングを受けないようにさせる物質が治療薬の発見の鍵と考えられています。正確な診断のための遺伝子診断から、根本治療のための遺伝子診断へ発展する可能性が期待されます。

# Heading Disorientation: A New Test and a Possible Underlying Mechanism

Ritsuo Hashimoto<sup>a</sup> Yasufumi Tanaka<sup>b</sup> Imaharu Nakano<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurology, International University of Health and Welfare Hospital, Nasushiobara, <sup>b</sup>Shion Clinic, and <sup>c</sup>Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan

## Key Words

Topographical disorientation · Heading disorientation · Egocentric reference frame · Directional signal · Retrosplenial cortex

## Abstract

**Background/Aims:** Heading disorientation (HD) is a type of pure topographical disorientation. Reported cases showing HD have been very few so far, and its underlying mechanism remains unclear. The aim of this study is to find the anatomic substrates of HD and to demonstrate a possible underlying mechanism for the symptom. **Methods:** We investigated 3 patients with HD by a new test, the card-placing test (CPT). Part A of the test assesses the ability of a subject to retain information on spatial locations of cards placed on the floor around the subject. Part B examines the subject's ability to integrate information on the spatial locations of similarly arranged cards and that on changes of the body directions. **Results:** The patients had a lesion that commonly involved the right retrosplenial cortex and showed good record results for part A but very poor ones for part B. **Conclusions:** The results of the CPT suggest that HD patients cannot integrate information on the spatial locations of objects derived from an egocentric reference frame with that on changes of the body directions. The retrosplenial cortex may be the place where these different types of information necessary for navigation converge.

Copyright © 2010 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Topographical disorientation is defined as the loss of the ability to find one's way within one's locomotor environment. This symptom is often observed in patients with diffuse brain damage (e.g. dementia and acute confusional state). There are certain individuals, however, who show topographical disorientation after focal brain damage. By reviewing such cases comprehensively, Aguirre and D'Esposito [1] recently proposed that there are at least four varieties of topographical disorientation: egocentric disorientation, landmark agnosia, anterograde disorientation, and heading disorientation (HD).

Patients with egocentric disorientation, although they have intact visual recognition ability, exhibit severe deficits as to the relative locations of objects with respect to the self [2–5]. Their performance is often impaired in a wide range of visuospatial tasks such as mental rotation and spatial tapping tasks. Thus, their disability includes not only the representation of a large-scale environment but also wide varieties of cognition that need spatial representational function. Such patients usually have a lesion in the right or bilateral posterior parietal region(s) [2–5].

In contrast to egocentric disorientation, patients with landmark agnosia retain the ability to identify and to represent the locations of objects, but are defective in recognizing salient or prominent environmental features for

## KARGER

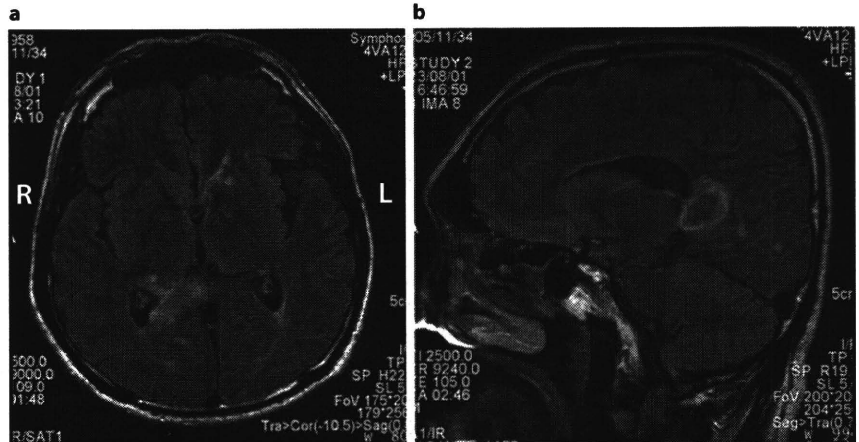
Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail [karger@karger.ch](mailto:karger@karger.ch)  
[www.karger.com](http://www.karger.com)

© 2010 S. Karger AG, Basel  
0014–3022/10/0632–0087\$26.00/0

Accessible online at:  
[www.karger.com/ene](http://www.karger.com/ene)

Ritsuo Hashimoto, MD  
Department of Neurology, International University of Health and Welfare Hospital  
537-3 Iguchi, Nasushiobara (Japan)  
Tel. +81 287 39 3060, Fax +81 287 39 3001  
E-Mail [ritsuo@iuhw.ac.jp](mailto:ritsuo@iuhw.ac.jp)

**Fig. 1.** Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI scan of case 1 (**a**, axial; **b**, sagittal views). High signal intensity can be seen in the right retrosplenial area that extends into the right splenium and forceps major of the corpus callosum.



the purposes of orientation [6–9]. They usually have a lesion that involves the right or bilateral lingual gyrus, this being very close to the anatomical substrates of patients with visual agnosia whose visual recognition deficits are not confined to landmarks [6–9].

In anterograde disorientation, only impairment in a novel environment is seen, the ability to navigate in familiar places being good. The lesion site responsible for this is presumed to be the parahippocampal gyrus, which is supposed to have some computational function necessary for the acquisition of novel topographical knowledge [10].

HD is different from the above-mentioned three varieties in that HD patients can represent the relative locations of objects and they are able to easily recognize landmarks, but suffer from topographical impairment not only in a novel but also in a familiar environment. It is implied that the primary deficit in HD is an inability to derive directional information from landmarks to reach a destination [1, 11].

HD is thus a very unique and intriguing symptom, however the number of reported cases has been limited so far and a specific test for HD has not been developed yet. Therefore, the underlying mechanism of HD remains unclear. Here, we report 3 HD patients examined by using a new clinical test that we had developed, and discuss a possible underlying mechanism of HD.

## Case Reports

### Patient 1

On August 12, 2001, a 67-year-old right-handed salesman with 9 years of education, who had been under treatment for diabetes mellitus and hypertension for 10 years, was driving a car on his

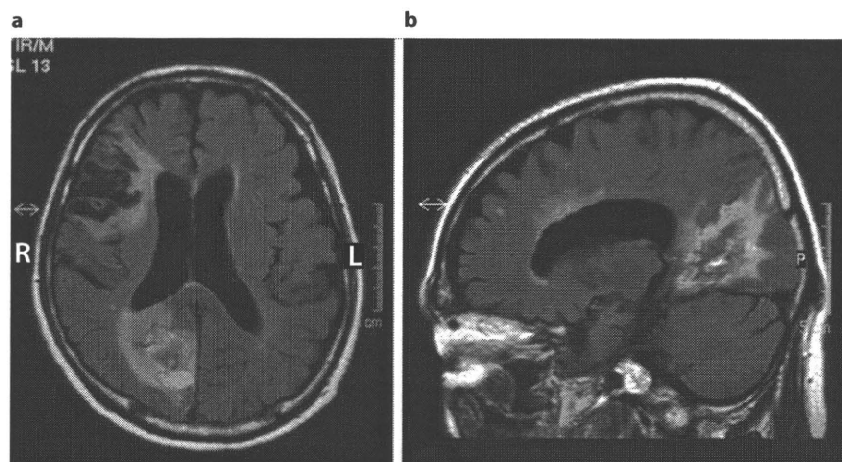
usual way back to home. When he stopped at a crossroad, he suddenly became embarrassed. In the front, he saw buildings and trees that were familiar to him. He was aware that he was near his house, but was unable to determine which direction he should drive. After having made many wrong turns along the way, he managed to finally arrive at his house; it had taken him 2 h from a place where he usually only needed 5 min by car. Nine days later, he was referred to our hospital.

On admission, he was alert, cooperative, and neurologically normal including the visual field and visual acuity. He did not show any visual agnosias such as object agnosia or prosopagnosia. The line bisection and line cancellation tasks revealed no hemispatial neglect. His language function was intact. He could repeat 6 digits forward and 5 digits backward. He could tap 6 points forward and 5 backward. His episodic memory function seemed to be intact, because he could remember events that had occurred before, during, and after the onset of his topographical disorientation. During his 1-month stay at our hospital, he frequently lost his way to his room. He said that he had difficulty in remembering the positional relationship of the nurse station, toilets, laboratories and his room. Indeed, even when he could recognize that he was near his room by identifying the nurse station, he could not determine which direction he should go to return back to his room. Although he could say the names of stores or offices near his house, he was unable to draw a map of the vicinity of his house. On the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R), his verbal IQ was 100, performance IQ was 91, and total IQ was 97. His verbal memory quotient on the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R, Japanese version) was 110 and that of visual memory was 63.

MRI performed 2 days after his admission revealed an ischemic cerebral lesion at the right retrosplenial area that extended into the right splenium and forceps major of the corpus callosum (fig. 1). His topographical disorientation gradually ameliorated and had almost disappeared 6 months after the onset of his stroke.

### Patient 2

This 72-year-old right-handed man with 9 years of education had a history of cardiac arrhythmia. On May 13, 2004, when he was riding a bicycle, he suddenly lost his way back home. He rec-



**Fig. 2.** FLAIR MRI scan of case 2 (**a**, axial; **b**, sagittal views). High signal intensity can be seen in the right medial occipital lobe that extends into the right retrosplenial area. Low signal intensity that suggests an old infarction can also be seen in the right frontal lobe.

ognized that he was in front of a store near to his house, but was unable to recall the direction his house was in. He needed 30 min to get back home from a place where he usually needed 5 min by bicycle. He remembered that he made many mistakes when turning and finally arrived at his house only by spotting familiar landmarks. Two days later, he was referred to our hospital.

On admission, he was alert and cooperative. He had atrial fibrillation but no signs of heart failure. He had left homonymous hemianopsia, but did not show obvious left hemispatial neglect, judging from the line bisection and line cancellation tasks. He did not show any visual agnosias such as object agnosia or prosopagnosia. His language function was intact. He could repeat 5 digits forward and 4 backward. His episodic memory function was thought to be preserved because he could relate things that he had experienced before, during, and after the onset of his topographical disorientation. During his stay at our hospital for 1 month, he had a great trouble in remembering the location of his room and often got lost, even when returning from the toilet that was only 10 m away from his room. On the WAIS-R, his verbal IQ was 82, performance IQ was 79, and total IQ was 79. In the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT), his score for copying was 36/36, with 12/36 for immediate recall and 6/36 for delayed recall (30 min after the copying).

MRI on the admission day revealed a fresh infarction in the medial aspect of the right occipital lobe that extended into the right retrosplenial area, and an old infarction in the right frontal lobe (fig. 2). His topographical disorientation gradually improved, but he still had some trouble even 6 months after the stroke.

#### Patient 3

This 67-year-old right-handed man with 9 years of education had undergone an operation, partial resectioning of the left lung, because of lung cancer on April 2, 2005. Two days after the operation, he suddenly became unable to return to his room from a toilet that was about 20 m away. During the following several days, he was often found wandering about the surgical ward looking for his room. Two weeks after the operation, he was referred to the hospital's neurology department.

On the initial neurological examination, he was alert and cooperative. General neurological examination showed that he was

intact including the visual acuity and visual field. His language function was normal. He showed no visual agnosias. The line bisection and line cancellation tasks demonstrated that he had no spatial neglect. On the Mini-Mental Status Examination (MMSE, Japanese version), his score was 26/30. In the Auditory Verbal Learning Test (Japanese version), his performance was presumed to be normal because he could say 11 out of 15 words on the fifth recall and remembered 8 of them after a 30-min delay. His episodic memory function appeared to be preserved because he could say why and when he had received the operation and could relate episodes when he got lost in the surgical ward. In the ROCFT, his scores for copying, immediate recall and delayed recall (30 min after the copying), were 34/36, 7.5/36 and 4/36, respectively.

MRI on his reference to the neurological department revealed a fresh infarction in the medial aspect of the right occipital lobe that extended into the right retrosplenial area (fig. 3).

#### Card-Placing Test

We investigated these 3 patients using a new test, which we named the card-placing test (CPT). The CPT examines the ability to represent spatial locations of objects placed on the floor around a subject. The CPT consists of two parts – part A and B. In part A, a subject stands in the center square of nine,  $3 \times 3$  each  $35 \times 35$  cm drawn on the floor. The subject is instructed to remember locations of three cards with different signs (circle, triangle and cross), each randomly placed in one of the eight squares surrounding the subject. After 10 s, the examiner takes away all the cards, hands them to the subject, and orders the subject to put them back in their original positions. In part B, the subject has to remember the locations of the same three cards placed on the floor as in part A. Immediately after the three cards have been removed, the subject is rotated to the right or to the left by  $90^\circ$  or  $180^\circ$ , as determined in advance (fig. 4), and then asked to restore the three cards to the same locations as before. For each of part A and part B of the CPT, a subject undergoes 10 consecutive trials. The subject gets 1 point each time he puts one card in the right place and thus the full scores for each of part A and part B are 30 points.

**Table 1.** CPT scores of controls and patients

	Age (mean $\pm$ SD)	CPT part A (mean $\pm$ SD) full scores; 30	CPT part B (mean $\pm$ SD) full scores; 30
Controls (n = 9)	65.4 $\pm$ 4.8	27.6 $\pm$ 3.0	25.0 $\pm$ 4.3
Case 1	67	28	4
Case 2	72	26	12
Case 3	67	26	17

*CPT Scores of Control Subjects*

We carried out the CPT in 9 healthy right-handed volunteers (5 women and 4 men) who had never experienced a brain disease such as cerebrovascular disease, head trauma or epilepsy. Their ages ranged from 60 to 72 (65.4  $\pm$  4.8 [mean  $\pm$  SD]). They were independent in daily life and did not complain of topographical disorientation. All of them scored over 27/30 (29.1  $\pm$  1.1 [mean  $\pm$  SD]) in the MMSE (Japanese version). As for the CPT, all of them scored over 21/30 (27.6  $\pm$  3.0 [mean  $\pm$  SD]) in part A and over 17/30 (25.0  $\pm$  4.3 [mean  $\pm$  SD]) in part B.

*CPT Scores of the Three Patients*

We examined all the 3 patients within 2 weeks after their stroke, when they showed marked topographical disorientation. The respective scores of cases 1, 2, and 3 in part A were 28/30, 26/30, and 26/30, and those in part B were 4/30, 12/30, and 17/30 (table 1).

**Discussion**

Our 3 patients demonstrated marked topographical disorientation characterized by the following common features: (i) inability to derive directional information from salient landmarks in spite of their ability to recognize them; (ii) topographical disorientation in a novel as well as a familiar environment; (iii) a mild to moderate visual memory disorder; (iv) absence of prominent visuospatial disorientation, as proved by preserved tapping span, no signs of hemispatial neglect and intact constructional abilities, and (v) fairly well-preserved general intellectual functions. These clinical characteristics are quite similar to those in previous case reports [11–17], and according to Aguirre and D'Esposito [1] this type of topographical disorientation is a type of pure topographical disorientation, namely HD.

With respect to the responsible lesion for the development of HD, our 3 cases each had a localized lesion affecting a specific cortical area in common: case 1 had an infarct in the right retrosplenial area that extended into

the right splenium and forceps major of the corpus callosum; case 2 had an old infarction in the right dorsolateral frontal lobe and exhibited his HD when he developed a fresh infarction in the right medial occipital lobe involving the right retrosplenial area, and case 3 also had a single ischemic lesion confined to the right retrosplenial area and medial aspect of the right occipital lobe. Damage to the left retrosplenial has been reported to be associated not with HD but with episodic memory deficits [18–21]. Thus, the findings in our cases combined with recent reviews [1, 22] strongly indicate that the right retrosplenial region is the critical site for HD. The differences of symptoms between the right and left retrosplenial lesions would be one of the examples of asymmetric organization of higher cerebral functions in humans; in this case, the left retrosplenial area is more associated with aspects of episodic memory, whereas the right one is preferentially concerned with spatial navigation.

What, then, is the mechanism underlying heading disorientation? In normal circumstances, it is considered that the identification of landmarks, information on their spatial locations, heading orientation, and learning and updating information in response to new environment are integrated and used altogether for navigation. Because previous cases with HD and our 3 cases showed mild to moderate anterograde visual memory disturbance, the deficits may contribute their topographical disorientation especially in a setting of new environment. A case reported by Suzuki et al. [15], however, did not demonstrate visual memory disturbance at all and the patients with HD including ours showed disorientation not only in a new but also in a well-known familiar environment [1, 11–17, 22]. Thus, anterograde visual memory disturbance alone cannot explain their disorientation. Given that patients with HD retain the abilities to recognize landmarks and to map the spatial locations of immediate objects, they should be specifically defective in integrating head directional signals. This is further supported by the results of the CPT in our 3 patients.

To accomplish part A of the test, the subjects are likely to have to use an egocentric reference frame. The normal scores for part A in our 3 patients suggest that they were able to use an egocentric reference frame to represent the spatial locations of objects surrounding them. In contrast, all 3 patients had great difficulty in performing part B. Although the score of 1 patient (case 3) was borderline, those of the other 2 (cases 1 and 2) were well below the controls'. Moreover, all of them appeared to be truly perplexed when they were engaged in performing part B: an observation that was not seen in control sub-